SOURCE: (C) WPI / DER NT

AN : 74-16200V ¢09!

MC : B07-A01 C07-A01

PN : JP48091058 A 731127 DW7409

Best Available Copy

PR : JP720024863 720310

PA : (YOSH/) YOSHINA S

TI : 3,4-Diphenyl-5-nitro-2-furans prepn - by nitrating

3,4-diphenyl-2-furans followed by hydrolysis

AB : J48091058 The title compds. (I) are prepd. by nitrating 3,4-diphenyl-2-furans (II) followed by hydrolysing the inter. (III) where R11, R12 = H, alkyl, or alkoxy; R21 = formyl, protected formyl or protected carboxyl; R22 = protected carboyxl or formyl; R23 = carboxyl or formyl; R31, R32 = H or NO2. In an example 25g. II (R11 = R12 = H, R21 = =CO2Me) in Ac2O was treated with 153g. Ac2O and 93g. fuming HNO3 at -25 degrees to give 16.2g III (R22 = CO2Me R31=R32=H, other symbols at the same as before) 8g of which hydrolysed with 2.5% NaOH to give 7g I (R23 = CO2H other symbols the same as before). Similarly prepd. were the following I (R11 and R12 given; R31 = R32 = H and R23 = CHO throughout) H,H; 4-OMe, 4-OMe.

AL

THIS PAGE BLANK (USPTO)

57 (2)

・の製法: 9.(0.1

· (Dtep) 。加北

0 x K

モル)

でに加

目的集

7に説男

昭和47年3月10日

(2000 PA)

1発明の名称

特許出版人と同じ

47 024863

1.登頭の名称

ふなージフェニルーケーニトロースーフラン鉄 基体2类法

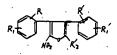
2.特許請求の発回

一般式



(六中、Ribs WRit同一また異なり水素原子。 佐飯アルキル基、またけん級アルコキシ基を... Rはホルミル基、または保護されたカルボキシ ル基あるいはホルミル基を走来する。) で表わせれる シャーンフェニルースーフラン誘導 体を二トロれし、

一般式



〔式中、R. Rit前掲と同じるのであり、R. R´

19 日本国特許庁

# 公開特許公報

①特開昭 48 - 91058

43公開日 昭48.(1973)1127

21)特願昭 47-24863

22出願日 昭47.(1972)3./0

審査請求 未請求 (全6頁)

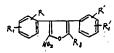
庁内整理番号!

52日本分類

6563 44

16 E311

は同一または異なり水老原子または二トロ基を 、 Kは保護されたカルボキシル基あるいけホル ミル基を恵味する。) で表わてよる化合物となし、コンで加水を解する ことを特徴とする一般式



〔式中、R、R、R、Rit前掲と同じるのを意味 し、凡はカルボキシル基まだはホルミル基を発 妹 3.)

で表わされるの4ージフェニルーターニトローと 一フラン語導体の製造法。

3.発明の詳細な説明

本受明二般式



(式中、Rhs ながは同一また異なり水素原子) 依級アルキル基,ナたけ依級アルコキン基を、

Rはホルミル基、よたは保護されたカルボキシ ル基あるいはホルミル基を意味する。)。 て表わなれる 3.4ージフェニル・マーフラン誘導 外を二トロ化し

一板式

$$R_{i}$$
 $R_{i}$ 
 $R_{i}$ 
 $R_{i}$ 
 $R_{i}$ 
 $R_{i}$ 
 $R_{i}$ 
 $R_{i}$ 
 $R_{i}$ 
 $R_{i}$ 

〔式中、R、Riは前掲と同じるのであり、R、R は同一または異なり水素原子または二トロ基を · Rit保護されたカルボキシル基あるいはホル ミル基を表本する。)

で支わされる化全物となし、ついで加水分解する ことも特徴とする一根式

$$R_i \longrightarrow R_i \longrightarrow R_i$$
 (II)

〔式中、R, K, R, Rit南陽と同じるの主動水 L、Ryはカルボキシル基またオホルミル基を転

〔式中·R, R, R, K, Kit前掲と同じるのを 意味する. 1

て表わされる二トロ化反応中国体が創生すること があるが、この化合物は、ピリジンの如き塩基。 または酢酸カリウム、酢酸ナトリウムの和き弦塩 基隆塩の存在下室温かいしは溶張の延速温度で処 理することにより、容易に但が得られる。この際 用いろわる溶媒としてはピリシン、あるいはエタ ノール、メタノールの如きアルコール類、あるい

**は ジオキサン・テトラヒドロフラン・ジェチルエー** ーテルクかをエーテル類、」たけ水等水一般に分 ましく用っろみちょう しょここう こうきょうこ

9フェニル球を二トロ化されなくともある。 凡太 ホルミル基である一根式[[]の化合物は二トロ化剂] すり無水酢酸により、設ホルミル基はシアセトキ シメイルの形で保護さよる。

なお国と国の記令物を二トロセ反応混合物とり **半難するには、通常の牙利再結晶法によって容易**  **妹する。**]

て表わてかるホチージフェニルーケーニトロース -フラン誘導体の製造法に関するものである。

ここで保護されたカルボキシル基。ホルミル基 とは例えば、低級アルコキシカルボニル基。ハオ - ジオキソラン-2-イル基 あるいけご( )級 アルコキシ)メチル基の如きものである。

古発明によれば、原料の[I]を無水酢酸に鮭濁し 、これに無水酢酸と硝酸との混酸みろかるニトロ 化到を-Joc~ OC付近で反応させて二トロ化を行か い、ついて、酸または塩基で加水分解することに より、2位のカルボキシル基またけホルミル差の 保護基を脱離させることにより、容易に目的化合 物団を得ることができる。

二トロ化の结果

一般式

に達成することができる。

本発明は(1)→(1)の経路をとう二トロ化け勿論 (I) →何→何の経路2と5二トロ化も包含する うりである.

かくして得るみる目的物回は新規化合物であり、 抗菌作用を有する医療、動物薬の主要な中間体も して有用である。

次に夹拖倒2季かで、本発明2で3に具体的に 

史 施。如1 4年上口化工程。这些

3,4ージフェニルフラン-2-カルボン酸メイル 1たニトロ化の際、濃硫酸2共存ですると34世 \*\*\*エステル25g.を基水酢酸/25g に軽濁し、-25℃で 提供しなべり、無水酢酸1839 を発理荷酸1344 3成る混酸を向下する。 両下終7後-25°Cで1.時 同か分類はこってけ、反応流を水水に注入し、折 ふした結晶を沙取、水洗後室温で減圧転換する。 祖始和1年原エーテルで決済し、不溶物2希アセ トンとり再提品すらばねりは~10℃、無色雅水品

93.4-ジフェニル-5-ニトロ-2-アモトキシ-35-ジヒドロフラン-2-カルボン酸メチルエステル21 3 が得3 かる。これを20倍費・杭畑ビリジンド加えて宝匠で溶解し、一夜放置後、冷水ド注加し、 析太した3,4-ジフェニルー5-ニトロフラン-2-カルボン酸メチルエステルの組結罰をご取する。

また、免りエーテル洗浄液を濃縮し、残留物を 温時メタノールに溶解検放置し対土する結晶を沪 取する。これともに得た組織品を合し、水洗餃、 希アセトンより再結晶すれず xp 170~172で変色 蹲片状晶のは4-ジフェニル-5-ニトロフラン-2-タルボン酸メテルエステル/62g が得るかる。 b)外本分解工程

3,4-シフェニル・かーニトロフラン・2-カルボン 酸メチルエステル 8ヶ をシオキサン1の21に溶解 し、撹拌下25%水酸化ナトリウム水溶液1の21を 加之、か分同室温で反応せしめる。反応液を水水 30021に注加し、10%温酸で酸性となり析出する 結晶を決取し、エタノールより再結晶すれば、淡 特開 昭48-91058(3) 黄色針状晶のまな-ジフェニル-5-ニトロ-2-フロ イン酸20g ×得かみる。\*\*\*\* 259-26/C(分解)。 実 施 例2.

4)二トロ化工程

34-ジフェニルーマー(/、3-ジオキリラン-2-イル)フラン24g を無水酢酸か以に陸濁レー30℃~-20℃に冷却下、別に調製した無水酢酸的 と発性病酸20月とから成る混酸を満下する。満下後-20℃で2時間及応後、多量の水水中に注加し、1/2水酸化ナトリウム水溶液2002間ではぼす和し、更に重度酸ナトリウムを加えて完全に中性にすると無調状物具が耐太する。これを決取し、エタノールにて分別再経過すればか1/4/℃(分解)、無色アリズム晶の34-ジフェニルー5-ニトロー2-(/、3-ジオキリラン-2-イル)-2-アセトキシー2,5-ジピドロフランか2と本1/20で(イメチンオキリラン-2-イル)・ホニトロフラン/04が得るよる。

続いて分別再推品したふなージフェニルーナーニト

ローマー(ハナジオキソラン-マーイル)~アセトキシーマルからにドロフランセエタノール/の2015時間し、酢酸ナトリウム10g で加え/時間運焼する。 放冷技能品を決取し、エタノールより再発品すれば、カダージフェニルーマー(ハナンオキソラン-マーイル)-ゲニトロフラン12g が得るかる。

#### b)加水分解工程

含.

34-57ェニルー2-(ハ3-5/オキソラン-2-イル) ー5ーニトロフラン/25 をエタノール — 水(1:1)の混液 220 以に魅菌し、ルを磁酸 //0 以を

M2、かでで1時間及応させ、及応後放冷し、析

出する結晶を決取し、ベンゼン — 石油ペンジン

混液より再結晶をよれば変色でリズム晶のよ4-57

ェニルーケーニトロー2-フランカルボキシアルデヒ
ド10g が得る人る、mp /st~154~154方と。

#### 史 施 例3.

よ4-ビス(ダ-メトキシフェニル)-2-(パリージオ キソラン-2-イル)フランか多更絶例2.4)と同様に して、更色短點のよ4-ビス(4-メトキシフエニル) -2-(//3-ジオモソラン-2-イル)-5-ニトロフラン
[MP/10~/10°C(分解)]を得、ついて実施例2.b)と
目隔に如水分解して3.4-ピス(4-メトモシフェニル)-5-ニトロ-2-フランカルボキシアルデヒド、
[M.P./5/~/52°C]と得る。

特件上顾人 吉名 里多賀

over

### 特開 昭48— 51058 (4)

手 続 補 正 春 (食発)

昭和47年 12 月 15 日

**特許庁長官 井 土 武 久 政** 

1.事件の表示

昭和47年特許服第24863号

2発男の名称

3 . 4ージフエユルー 5 ーユトロー 2 ーフラン 誘導体の製造法

3.補正をする者 特許出版人

住所 名古屋市昭和区島田一つ山1-58

氏名 曾名重多贯(

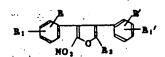
4.補正の対象

男 模 書

5. 補正の内容

タイプ印書による金文訂正明編書を別紙のと⇒ り提出する。

「犬中、Bi,B」 は前掲と同じものであり、B. B′は同一をたは具をり水素原子をたはエトロ 着を、B」 は保護されたカルポキジル描あるい はホルネル基を意味する。〕 で表わされる化合物とをし、ついて加水分解する ことを併復とする一般式



【式中、B、B′、B₂、B₂′は前揚と同じものを意味し、B₂はカルボキシル蓄をたはボルミル基を意味する。】

で表わされる3,4ージフェニルー5ーユトロー 2ーフラン酵導体の製造法。

1.発明の詳細な説明・

本発明は一般式

1.発明の名称
3、4ージフエニルー5ーニトロー2ーフラン

酵導体の製造法

2.特許請求の範囲

一般文

$$R_1$$
  $R_1'$ 

〔丈中、Bi かよびBi'は同一また異なり水素原子,低級アルキル基,または低級アルコキシ基を、B,はホルミル基,または保護されたカルポキシル基あるいはホルミル基を意味する。〕で表わされる3,4-ジフエニルー2ーフラン語準体をエトロ化し、一般式

$$B_1 \xrightarrow[NO_2]{R_1'} B_1'$$

〔丈中、B:およびB: 付は同一また異なり水素原子,低級アルヤル当。または低級アルコキシ当を、B:はホルミル当。または保護されたオルポキシル当るるいはホルミル当を意味する。〕で表わされる3、4ージフエユルー2ーフラン師・事体をニトロ化し、一致文.

に文中、B B は前摘と同じものでもり、B B は同一または具なり水素原子またはニトロ 基を、B は保護されたカルボギンル基もるいなホルイル基を意味する。 ここで表わされる化合物となし、ついで加水分解することを特徴とする一般式

$$R_1 \xrightarrow{R} R_1' \qquad (1)$$

特開 昭48—91058 (5)

で表わされる3,4ージプエニルー5ーニトロー 2ーフラン野導体の製造法に関するものである。

ととて保護されたカルポキシル基、ホルミル基 とは例えば、低級アルコキシカルポニル基。1,3 ージオキソランー2ーイル基。あるいはジ(低級 アルコキシ)メチル基の知をものである。

本発明によれば、原料の[1]を無水酢酸に無効し、これに無水酢酸と硝酸との温酸からなるニトロ化剤を一30℃~0℃付近で反応させてニトロ化を行ない、ついで、酸またに塩基で加水分解することにより、2位のカルボキシル基またはホルミル基の保護器を設施させることにより、容易に目的化合物[1]を得ることができる。

ニトロ化の結果、一般式・

塞壓

ク茶

ン強

R .

b

$$B_1 \xrightarrow{B}_{NO_3} O_{-OO-OH_3}^{R'} B_1' \qquad (N)$$

【式中、B,B',B1,B1',B1'は勧拐と同じものを登除する。

で表わされるユトロ化反応中間体が関生するととがあるが、この化合物は、ビリグンの知き塩基、または酢酸カリウム、酢酸ナトリウムの知き強塩 薬性塩の存在下室温ないしは溶薬の遺液温度で処理することにより、容易に「II」が得られる。との 酸用いられる溶薬としてはビリジン、あるいはエ メノール・メタノールの知きアルコール類、あるいはジオキサン・ナトラヒドロフラン・ジェチル エーテルの如きエーテル類、または水等が一致に 好ましく用いられる。

またエトロ化の頭、濃硫酸を共存させると3,4 位のフェニル環もニトロ化されるとともある。B1 がホルミル基である一般式[1]の化合物はニトロ 化剤中の無水酔酸により、欧ホルミル基はジアセ トキシメナルの形で保護される。

なか(I)と(I)の化合物をエトロ化反応残合物 より単級するには、通常の分別再結晶法によつて

容易に達成することができる。

本発明は $(1) \rightarrow (1)$  の経路をとるエトロ化は 勿論、 $(1) \rightarrow (N) \rightarrow (1)$  の経路をとるエトロ化 も包含するものである。

かくして得られる目的物 (11)は新規化合物であ り、技工作用を有する医薬。動物薬の重要な中間 体として有用である。

次に実施例を挙げて、本発明をさらに具体的に 説明する。

#### 突 施 例1 … …

a) ニトロ化工程

3、4ージフエエルフランー2ーカルボン酸 メテルエステル25月を無水酢酸125月に軽 滑し、一25℃で提拌したがら、無水酢酸153 月と発煙硝酸93月から成る洗酸を滴下する。 摘下終了使一25℃で1時間30分提拌をつづけ、反応液を氷水に注入し、折出した結晶を評 取、水洗袋重整で減圧乾燥する。組結晶を乾燥 エーテルで洗浄し、不容物を希アセトンより再始品すればm.p. 158~160℃、無色粒状品の3,4ーツフエエルー5ーユトロー2ーアセトキシー2,5ーツヒドロフランー2ーカルボン要メテルエステル21をが得られる。これを20倍量の乾燥ビリジンに加えて重温で溶解し、一夜放量後、冷水に注加し、折出した3,4ージフエニルー5ーユトロフランー2ーカルボン要メテルエステルの租給品を严重する。

また、先のエーテル洗浄液を養績し、残留物を基準メダノールに溶解後放置し折出する結晶を戸取する。とれと先に得た租結晶を合し、水洗袋、治アセトンより再結晶すればm.p.170~172℃、黄色鯛片状晶の3,4ージアエニルー5ーニトロフランー2ーカルボン酸メテルエステル16.2gが得られる。

b) 加水分解工程

3 , 4 ージフェニルー 5 ーエトロフランー 2 ーカルポン数メテルエステル 8 f をジオキテン 100 M K 溶解し、提押下2.5 m 水酸化ナトリウム水溶液100 M を加え、5分間直蓋で反応せしめる。反応液を氷水300 M K 在加し、10 m 塩酸で酸性となし折出する結晶を严取し、エメノールより再結晶すれば、美黄色針状晶の3、4ージフエエルー5ーニトロー2ーフロイン酸7.0 m が得られる。m.p. 259~261℃(分解)。

#### 突 炸 例 2

#### 4) ニト=化工名

3,4ージフエュルー2ー(1,3ージオキソランー2ーイル)フラン24月を無水阶段50 ゴに服備しー30℃~ー20℃に冷却下、別に調美した無水形像56月と発掘研像20月とから成る温度を満下する。満下後-20℃で2時間反応後、多量の氷水中に注加し、10月水酸化ナトリウム水溶液200㎡でほぼ中和し、更に重英数ナトリウムを加えて完全に中性にすると結晶状物質が折出する。これを严収し、エタ

ソランー2ーイル)-5-ニトロフラン129 をエタノール -- 水 (1:1)の温液220㎡ に 整備し、10 9 塩酸110㎡を加え、90℃で1時間反応させ、反応技法冷し、析出する絵品を評取し、ペンセン -- 石油ペンジン温液より再結晶すれば黄色プリズム晶の3・4ージフエエルー5-ニトロー2ーフランカルボキシアルデヒド909が得られる。m.p. 153~1.545℃。

## 

3 (4 - ヒス (4 - メトキャフエニル) - 2 - (1,3 - ツオキソラン - 2 - イル) フランから 実施例 2 a) と同様にして、黄色紡品の 3 。 4 - ピス (4 - メトキンフエニル) - 2 - (1,3 - ツオキソラン - 2 - イル) - 5 - エトロフラン (m.p. 180~190で(分解)) を得、ついて実施例 2 b) と同様に加水分解して 3、4 - ピス (4 - メトキシフエニル) - 5 - ニトロー 2 -

特開 昭48-91058 (6)
ノールにて分別再結晶すれば m.p. 141℃
(分解)、無色ブリズム晶の3、4ージフエニルー5ーニトロー2ー(1、3ージオキソランー2ーイル)ー2ーアセトキシー2、5ージヒドロフラン30月とm.p. 150℃(分解)、 黄色ブリズム晶の3、4ージフエニルー2ー
(1、3ージオキソランー2ーイル)ー5ーニトロフランL0月が得られる。

扱いて分別再結晶した3、4ージフェニルー5ーニトロー2ー(1、3ージオキソランー2ーイル)ー2ーアセトキシー2、5ージヒドロフランをエタノール100㎡に展演し、辞歌ナトリウム10を加え1時間遭流する。放冷後結晶を严取し、エタノールより再結晶すれば、3、4ージフェニルー2ー(1、3ージオキソランー2ーイル)ー5ーニトロフラン12をが得られる。

#### b) 加水分解工程

3 , 4 - ジフエエルー 2 - ( 1 , 3 - ジオキ

フランカルポキシアルデヒド、〔 m.p. 151 ~152℃〕を得る。

**等許出版人** 

古名 至 多 页

19-11 19-11 19-11 19-11

1550 - 2014年 - 李紫珠300 - 44

· ないではないのでは、 中にははなか。 はなべるないかはは様々なあるかのとなって、。 ななからないかは様々なあるかのであると、。 ななからないできない。

10年 1988年 10日 開発するサイディングサル

# This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☑ BLACK BORDERS
☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
☐ FADED TEXT OR DRAWING
☑ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
SKEWED/SLANTED IMAGES
COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
OTHER:

# IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)